

分担研究課題 食薬区分の判断に関する検討

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所生薬部長 袴塚高志

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所所長 合田幸広

研究分担者 安田女子大学薬学部教授 大塚英昭

我が国の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」に例示される成分であるかどうか、依頼のあった天然物由来7品目及び化学物質等13品目の本質について文献調査等を行った。その結果、20品目すべてについて、医薬品の成分本質ワーキンググループでの議論が重要と考えられ、その旨を調査結果及び考察とともに報告した。このうち、ED治療薬類似化合物については、構造からシルデナフィル様の作用を期待して合成された物質と推測され、容易に Phosphodiesterase 5 阻害活性を持つことが予測できる化合物であることから、専ら医薬品に指定すべき成分本質と判断されるべきと考察した。

A. 研究目的

無承認無許可医薬品とは、医薬品としての承認や許可を受けていないにもかかわらず、医薬品としての目的性を持たせた製品であり、その判断は、医薬品の範囲に関する基準（直近の改正：令和2年3月31日薬生発0331第33号、厚生労働省医薬・生活衛生局長通知「医薬品の範囲に関する基準の一部改正について」）に基づき行われる。本基準は、主に成分本質（原材料）、効能効果、形状、用法用量の4要素に分けられるが、本研究では、特に成分本質（原材料）により無条件に「専ら医薬品」と判断されるべき成分本質について調査・検討を行うものである。なお、従来、本基準に別添として付されていた「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」（専医リスト）及び「医薬品的効能効果を標ぼうしない限り医薬品と判断しない成分本質（原材料）リスト」（非医リスト）

は、新たに発出された令和2年3月31日薬生監麻発0331第9号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示」（例示通知）の別添として付されることとなり、その最新の改正は、令和3年5月12日薬生監麻発0512第1号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「食薬区分における成分本質（原材料）の取扱いの例示の一部改正について」となる。

分担研究者らは、平成15年度より、本研究班の前身である「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性等の評価に関する研究」において、平成13年3月27日付の「専ら医薬品リスト」に記載された331品目について、「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）の有効性及び安全性の評価に関する研究」として、これらの品目につい

て、徹底的な調査・分析を行い、最終的に「A 安全性に十分な配慮が必要であり、専ら医薬品と考えられる、B 国内外を含め医薬品として使用実態があり、専ら医薬品と考えられる、C さらに調査を続ける必要がある、D 現在のところ判断データがない、E 医薬品としての使用実績が乏しく、含有成分等からも食薬区分の見直し対象となり得ると考えられる」の5段階の評価を行って来た。また、現在食薬区分上分類がなされていない新規成分本質(原材料)について、国内外の医薬品としての使用実態、毒性、麻薬様作用、含有成分の構造等に基づき、食品又は医薬品のどちらに分類すべきものであるか調査を行い、さらに判断の根拠となる各種実験を行ってきた。その結果を基礎に、平成19年4月に医薬品の範囲に関する基準が大改正(平成19年4月17日 医薬発第1115003号)され、専ら医薬品として使用される成分本質(原材料)が321成分(植物由来242、動物由来21、その他58)となった。さらに引き続き「専ら医薬品」としての規制の範囲に関する研究」において新規に申請のあった成分本質(原材料)や、近年、違法ドラッグ取り締まり等で新たに発見される化合物等について食薬区分の検討を行い、前述した令和3年5月発出の通知では、専ら医薬品として使用される成分本質は、352成分(植物由来246、動物由来21、その他85)となった。

本研究では、無承認無許可医薬品の調査と分析、有害性評価に関する研究の他の分担研究と連携しながら、文献調査等を行い、医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」

(WG)のための調査・検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

調査項目は、主に以下の①～⑩である。

- ①名称、他名等、部位等、備考
- ②学名、基原植物和名等、生薬名、英名等
- ③医薬品としての使用実態があるか
- ④毒性データ
- ⑤アルカロイド、毒性タンパク、毒薬劇薬指定成分等を含むか
- ⑥麻薬、向精神薬及び覚醒剤様作用があるもの(類似化合物も含む)及びその原料植物であるか
- ⑦主要な二次代謝産物等
- ⑧主要な生理活性
- ⑨その他注意すべき点
- ⑩指定医薬品または要指示医薬品に相当する成分を含むか

本調査では、原著論文以外に、主に以下の参考文献を使用している。

- 1：日本薬局方(17局)
- 2：日本薬局方外生薬規格2018
- 3：(新訂)和漢薬、医歯薬出版(赤松金芳)
- 4：中薬大辞典、小学館
- 5：The Complete German Commission E Monographs Therapeutic Guide to Herbal Medicines, The American Botanical Council (Com E)
- 6：Botanical Safety Handbook, American Herbal Products Association
- 7：Dictionary of Plant Toxins, Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Willey
- 8：WHO Monographs on Selected Medicinal Plants
- 9：ブラジル産 薬用植物事典(橋本梧郎)
- 10：和漢薬百科図鑑(難波恒雄)

- 11：原色牧野和漢薬草大図鑑，北隆館
- 12：(原色) 牧野植物大図鑑：北隆館
- 13：日本の野生植物，平凡社
- 14：園芸植物大辞典，小学館
- 15：世界の植物，朝日新聞社
- 16：中国薬典 2015

これらの参考文献のうち，①名称で規定する基原植物を確定するために，まず，日本の公定書である文献 1, 2 を優先した。次いで，和漢薬と考えられるものでは，医薬品の範囲に関する基準，別添 1 で参考文献に指定されている，文献 3, 4 での記載を優先し，次いで，10～16 等の記載内容等を考慮し，最も相応しいと考えられるものを選択した。また，欧米で用いられている生薬，ハーブについては，同様に別添 1 で記載のある 5, 6, 7, 8 の記載について優先的に考慮し，他文献も踏まえて最も相応しいと考えられるものを選択した。また，南米原産の植物（生薬，ハーブ）については 9 の記載を，主に参考とした。さらに，英名については，主に文献 5, 6 を参考とした。なお，局方での生薬の正名は，カタカナであるが，通知での生薬名は，参考情報であるので，基本的に，より情報が多い漢字で記載した。

③は，文献 1-2, 5, USP, 新一般用漢方処方の手引き（じほう，通称新 210 処方），JAPIC の日本医薬品集（医療用，一般用）並びに，インターネット等の情報を参考にした。医薬品としての使用実態は，日本で医薬品並びにその成分として承認されている場合（新 210 処方の構成生薬である場合を含む），文献 5 (Com E) や USP に記載されている場合には，使用実態があるとしたが，文献 3, 4, 9, 10, 16 等に記載されているだけでは，使用実態があるとは

しなかった。

④は，②の基原植物の学名や英名を，植物毒性データベースである RTECS で検索するとともに，Merck Index 等の情報も参考とした。また，学名に対応するデータがない場合には，同属植物のデータも学名とともに記載した。さらに，基原植物が含有する化合物の毒性データについても，ここに記載した。

⑤，⑥，⑦は，学名でケミカルアブストラクツ (CA) 検索した要旨並びに原著論文を参考にするとともに，文献 7, 10 並びに Phytochemical Dictionary (Jeffery B. Harborne FRS, Herbert Baxter, Gerard P. Moss) 等を参考にした。

⑧は，学名でケミカルアブストラクツ検索した要旨並びに原著論文，Phytochemical Dictionary 並びに，文献 4, 10, 11 等を参考にした。

⑨は，①-⑧以外の情報で，インターネットを中心にして情報を収集した。

⑩は，日本医療用医薬品集（じほう），JAPIC 一般用医薬品集（JAPIC）等を参考とした。

C. 研究結果と考察

今年度，20 件の調査依頼があり，そのうち，7 件が天然物（そのうち新規 5 件），13 件が化学物質等（そのうち新規 8 件）であった。以下に，WG での議論が必要と考えられた品目について記す。まず，天然物に関して述べる。

キバナオランダセンニチの葉・花・茎葉について新規に食薬区分判断の申請があった。キバナオランダセンニチは，学名が *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen であり，*Spilanthes oleracea* L. 及び *Spilanthes acmella* L. var. *oleracea* (L.) C. B. Clarke がそのシノニムであ

る。 *Spilanthus acmella* L. var. *oleracea* の母種である *Spilanthus acmella* (L.) L. はオランダセンニチと呼ばれ、The Plant List においては *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen 及び *Spilanthus acmella* (L.) L. がそれぞれ Accepted Name となっていることより、キバナオランダセンニチとオランダセンニチは別の種として分けて考えた方が良いと思われる。キバナオランダセンニチの花のエタノールエキスについて、LD50 が 889mg/kg (Mouse, i. p.) と報告され、キバナオランダセンニチの主成分である Spilanthol の LD50 は 4378mg/kg (Mouse, oral) である。また、キバナオランダセンニチの全草は、米国ハーブ製品協会 (AHPA) による安全性クラス分類においてクラス 1 に分類されている。一方、キバナオランダセンニチは伝承薬として世界各地で使用され、消炎、消化促進、鎮痛 (頭痛, 歯痛) に適用されてきたが、国内外ともに医療用医薬品としての使用実態はない。また、キバナオランダセンニチは国内で葉がサラダ等で生食され、花・茎葉が香辛料として用いられ、さらに、ブラジルでも花・茎葉が香辛料として用いられている。以上の調査結果より、キバナオランダセンニチの葉・花・茎葉の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準) に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ガルシニア・インディカの果皮について新規に食薬区分判断の申請があった。ガルシニア・インディカの水抽出エキスについて、LD50 が 2000 mg/kg (Rat, oral) 以上と報告され、主成分である Garcinol は、単回投与急性毒性 (Rat oral) が 2000 mg/kg まで副作用を発生しないと報告されている。一方、ガルシニア・インディ

カはアーユルヴェーダ医学において伝統的に、痛み、腫瘍、皮膚炎、心臓疾患、下痢、赤痢、中耳炎の治療や消化促進のために使用されてきたが、現在、国内外で医薬品としての使用実態はない。また、国内に食経験は知られていないが、インドにおいて果肉が生食され、また、シロップやジャムに加工されて食用に利用され、果皮はタマリンドやレモンの代用の調味料として料理に用いられ、そのエキスは飲料や調味料として使用されている。以上の調査結果より、ガルシニア・インディカの果皮の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準) に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、同属植物のガルシニア・カンボジアの果実・果皮・茎・種子・根・葉・花は非医に区分されているが、ガルシニア・カンボジアの果皮を水抽出したエキス製品 (ガルシニアパウダー) について、国立医薬品食品衛生研究所においてラットに対する 1 年間の長期毒性試験を実施した結果、ラットの精巣に影響が認められ、これを受けて、平成 14 年 3 月 7 日に厚生労働省医薬局食品保健部長は「ガルシニア抽出物を継続的に摂取する健康食品に関する情報提供について」(食発第 0307001 号通知) を発出し、「過剰摂取を控える旨の注意喚起を表示や説明書等により、当該食品を利用する消費者に見易く且つわかりやすく行うこと。」等を通知している。幸い我が国ではガルシニアパウダーによる健康被害情報を報告されていないが、近年、海外においては多くの健康被害情報が報告されている。特に、2020 年 3 月 13 日にスペイン食品安全栄養庁が公表した「ガルシニア (*Garcinia gummi-gutta*) を原料として含有する食品サプリメントの摂

取に関連するリスクに関する報告書」及び2018年4月13日に韓国食品医薬品安全処が発出したガルシニア・カンボジア抽出物に対する摂取時注意喚起（「子供、妊婦および授乳婦は摂取を避けること」、「疾患や医薬品の服用がある時は専門家と相談すること」）は注意すべきである。ガルシニア・インディカの主な含有成分（ヒドロキシクエン酸, Garcinol 等のベンゾフェノン類, アントシアニン類）はガルシニア・カンボジアと共通していることを鑑み、ガルシニア・カンボジアと同様の注意喚起を実施する必要があるか検討する必要があるものと思われる。

ソリザヤノキの樹皮について新規に食薬区分判断の申請があった。ソリザヤノキ樹皮のメタノール抽出物について、LD50 が 2000 mg/kg (Mouse, oral) 以上と報告されている。ソリザヤノキ樹皮の主な含有成分として、フラボノイドやトリテルペン類及び Lapachol が知られ、Lapachol が LD50 として 487 mg/kg (Mouse, oral) を、 β -Sitosterol glucoside が LD50 として 62 mg/kg (Mouse, i. p.) を示す以外は、特に注意する毒性は報告されていない。 β -Sitosterol glucoside は多くの植物に含有されるサポニン化合物であり、今回示された静脈内注射における急性毒性は数字だけから判断すると劇薬に相当するが、これはサポニンの一般的な性質としての溶血性により強い毒性を示したものであり、問題視される必要は無いと考えられる。一方、ソリザヤノキの樹皮は、アーユルヴェーダ医学において、感染症治療、健胃、止血、強精剤等の適用で使用されているが、現在、国内で医薬品として使用実態はない。また、ソリザヤノキの樹皮について、国内外に食経験は知られてないが、国内でソリザヤノキの

成熟種子が木蝴蝶と称された中国茶として流通し、タイでは、未熟の若い莢が調理して食用とされている。以上の調査結果より、ソリザヤノキの樹皮の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

キュウリ抽出物について新規に食薬区分判断の申請があった。本品は Q-ACTIN と呼ばれる個別の製品（加工食品、中間加工品）であるため、食薬区分 WG における議論の対象ではないと考えられる。また、その原材料であるキュウリは明らかに食品であるため、食薬区分 WG において議論する必要はないものと思われる。参考のため、個別製品である Q-ACTIN について検討したところ、本品は専医リストに掲載された成分を含有することもなく、明らか食品を原材料とする加工食品であり、その加工食品に対する安全性も十分に評価され、米国 FDA より GRAS の評価を得ていることも考慮して、医薬品には該当しないと考えられた。

ゴマについて、種子、種子油、根は既に非医リストに掲載されているが、新たに葉及び地上部の食薬区分判断の申請があった。ゴマ地上部に関して、アルコールエキスの LD50 が 8900mg/kg (Mouse, oral), 石油エーテルエキスの LD50 が 8400mg/kg (Mouse, oral), n-ブタノール画分の LD50 が 8100mg/kg (Mouse, oral) とそれぞれ報告があり、また、ゴマ若葉に関して、LD50 が 2000mg/kg (Mouse, oral) と報告がある。一方、ゴマの葉及び地上部は伝承薬として世界各地で使用されてきたが、国内外ともに医療用医薬品としての使用実態はない。また、ゴマの葉について、我が国及びアフ

リカ、中国において料理として食経験があり、地上部についても、我が国において料理としての食経験が報告されている。以上の調査結果より、ゴマの葉及び地上部の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当するものもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

専医リストに既記載のブクリョウについて、食薬区分見直しに関する申請があった。ブクリョウは日本薬局方記載の生薬であり、マツホドというキノコの菌核に由来し、漢方薬の原料として汎用され、一般用漢方製剤製造販売承認基準記載の294処方のうち94処方（32%）に配合されている。ブクリョウについては、我が国においてほとんど食品として利用されず、専ら医薬品目的に使用されてきた。以上のことより、ブクリョウは専医に留め置くことが妥当と考察した。

エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス（EFE）について新規に食薬区分判断の申請があった。EFEは、麻黄水抽出エキスよりエフェドリンアルカロイドを除去して得たエキスであり、麻黄水抽出エキスを陽イオン交換クロマトグラフィーに供してエフェドリンアルカロイドを除去し、その溶出液を濃縮乾燥して調製したものである。EFEの原材料は多くの医療用漢方製剤に配合される生薬のマオウであり、その基原植物は *Ephedra sinica* Stapf である。EFEの2週間の反復毒性試験において、632 mg/kg bw/day (Mouse, oral) の投与期間中に死亡や衰弱した個体はおらず、外観の異常も観察されないと報告されている。また、EFEに関するヒト二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験において、末梢血液検査所見、血液生

化学所見、尿検査所見、心電図所見、自覚症状、身体所見の変化を比較評価したところ、いずれも重篤あるいは高度の有害事象は発生しないことが報告されている。そもそも、EFEの製造原料である麻黄水抽出エキスについて、LD50が93,200 mg/kg (Mouse, oral) であると報告されている。一方、EFEについて、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。以上の調査結果より、EFEの安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、EFEの原料であるマオウは専医リストに記載され、海外においても注意を要する素材として扱われている。今回申請のあった製品を、申請者以外の事業者が製造した場合、今回と同等の安全性が保証されるとは限らないため、EFEを独立の品目として一般化して非医リストに記載することは妥当ではないと考察した。

次に、化学物質等について述べる。

ジオスゲニンについて新規に食薬区分判断の申請があった。ジオスゲニンはトリテルペン化合物であり、その配糖体であるサポニン類は主にヤマノイモ科ヤマノイモ属植物の根茎に含まれている。ジオスゲニンについて、LD50が8000mg/kg (Rat, oral)以上、8000mg/kg (Mouse, oral)以上、3564mg/kg (Rat, i. p.), 4872mg/kg (Mouse, i. p.)と報告されている。サポニン化合物は一般に溶血性、起泡性および魚毒性などの性質を持つことが知られ、ジオスゲニン配糖体についても同様の性質が報告されており、大量に摂取すると嘔吐を引き起こすとされている。一方、ジオスゲニン自体及びジオスゲニン配糖体に関する医薬品としての使用実態は知

られていないが、ジオスゲニン配糖体を含有するヤマノイモ (*Dioscorea japonica*) 及びナガイモ (*Dioscorea batatas*) は、日本薬局方に収載されるサンヤク (山薬) の基原植物であり、生薬サンヤクは牛車腎気丸、八味地黄丸などの漢方製剤に配合されている。我が国においてサンヤク自体に効能効果は付されていないが、主に、胃腸機能を高め、消化を助け、下痢を止め、便通を整え、また、強壯することを目的に配合される。さらに、海外においては、*Dioscorea nipponica* 水エキスから構成される Di-Ao-Xin-Xue-Kang (地奥心血康) が中国において 20 年以上心血管疾患治療薬として使用され、また、同薬は 2012 年にオランダにおいて承認され、販売されているが、安全性に関する懸念は特になく報告されている。他方、ジオスゲニン自体に関する食経験は報告されていないが、その配糖体であるサポニン類を含有するヤムイモはアフリカでは主食として食用に供され、ダイジョはアジアにおいて食用に供され、我が国においてもヤマノイモ及びナガイモが食用に供されている。以上の調査結果より、ジオスゲニン自体の安全性に特段の問題はなく、その配糖体を含むヤマノイモ属植物は国内外で広く食用に供されており、「医薬品の範囲に関する基準」(基準) に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

酸化亜鉛について新規に食薬区分判断の申請があった。酸化亜鉛は、亜鉛白、亜鉛華などの別名を持ち、白色顔料やゴム製造などに工業利用されると同時に、化粧水及び日焼け止めなどの化粧品に配合されている。酸化亜鉛について、LD50 が 7950mg/kg (Mouse, oral), 12045mg/kg (Rat, oral), 240mg/kg (Rat, i.p.)

と報告されている。また、酸化亜鉛は、米国 FDA による安全性評価において GRAS (Generally recognized as safe) の評価を得ている。一方、酸化亜鉛は、「軽度の皮膚病変の収れん・消炎・保護・緩和な防腐」を効能効果とする外用の医療用医薬品として利用されているが、内用の医薬品としては利用されていない。ただし、安定化剤、充填剤、着色剤、賦形剤、分散剤などの医薬品添加物として他の医薬品に配合されている。また、酸化亜鉛自体の食経験は報告されていないが、酸化亜鉛を含むサプリメントは既に海外で流通しており、そこで、特段に健康被害は報告されていない。以上の調査結果より、酸化亜鉛自体の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準) に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

エルゴチオネインについて新規に食薬区分判断の申請があった。エルゴチオネインは、L-Ergothioneine の別名を持ち、化学名を IUPAC 命名法にて表記すると (2S)-3-(2-sulfanylidene-1,3-dihydroimidazol-4-yl)-2-(trimethylazaniumyl)propanoate となる。エルゴチオネインについて、LD50 が 2000mg/kg (Rat, oral) 以上と報告され、また、亜慢性毒性として NOAEL が 800 mg/kg bw/day (Rat, oral) と報告されている。また、エルゴチオネインについて、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。国外でサプリメントとして販売されているが、特段に健康被害は報告されていない。エルゴチオネインは、キノコやインゲン豆などの多くの食品に含有され、例えば、シイタケ、エリンギ、ブナシメジ、ナメコ、マッシュルーム、タモギ

タケなどの食用のキノコに含まれ、特にタモギタケに豊富に含まれている。また、エルゴチオネインはFDAよりGRAS (Generally Recognized as Safe)の評価を受けている。以上の調査結果より、エルゴチオネイン自体の安全性に特段の問題はなく、それを含有するキノコやインゲン豆などは国内外で広く食用に供されており、「医薬品の範囲に関する基準」(基準)に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ベータヒドロキシ酪酸について新規に食薬区分判断の申請があった。ベータヒドロキシ酪酸は、化学名としては3-hydroxybutanoic acidに相当する化合物である。ベータヒドロキシ酪酸について、LD50が2000mg/kg (Rat, oral)以上と報告され、また、亜慢性毒性としてNOAELが2000 mg/kg bw/day (Rat, oral)と報告されている。また、ベータヒドロキシ酪酸について、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。アメリカでサプリメントとして2年以上の販売実績があり、この間に健康被害報告はない。以上の調査結果より、ベータヒドロキシ酪酸の安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準)に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

テアクリンについて新規に食薬区分判断の申請があった。テアクリンは、化学名としては1,3,7,9-tetramethylpurine-2,6,8-trioneに相当する化合物である。テアクリンについて、LD50が810.6mg/kg (Mouse, oral)と報告され、また、亜慢性毒性としてNOAELが180 mg/kg bw/day (Rat, oral)と報告されている。また、

テアクリンについて、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。国外(11カ国)でサプリメントとして販売されているが、特段に健康被害は報告されていない。テアクリンを含有するクチャの葉は、東アジアを中心として飲料(お茶)として長く利用されている。以上の調査結果より、テアクリンの安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」(基準)に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。

ホスファチジルイノシトールについて新規に食薬区分判断の申請があった。ホスファチジルイノシトールは、グリセロホスホイノシトールに2つの脂肪酸がエステル結合したリン脂質の混合物である。ホスファチジルイノシトールを天然より純粋なかたちで単離精製することは困難であるため、単品のホスファチジルイノシトールの毒性データは報告されていない。本申請におけるデータは、大豆より抽出精製したレシチンに酵素処理を行い、ホスファチジルイノシトールを濃縮精製したものについて検討されたものであり、このものはホスファチジルイノシトールの単品ではなく、ホスファチジルイノシトール55.7%、ホスファジン1.8%、その他42.5%(トリアシルグリセロール、ステリルグリコシド、その他)の混合物である。当該成分に関して、LD50が2000mg/kg (Mouse, oral)以上と報告され、また、亜慢性毒性としてNOAELが1000 mg/kg bw/day (Mouse, oral)以上と報告されている。また、ホスファチジルイノシトール自体について、国内外で医薬品としての使用実績はなく、また、国内外で食経験もない。ただし、国内外でサプリメントとして販売されているが、特段に健康被害は報告されていない。

また、ホスファチジルイノシトールを多く含有する大豆、アブラナ、ひまわり及び卵黄は明らか食品として利用されている。以上の調査結果より、ホスファチジルイノシトールの安全性に特段の問題はなく、「医薬品の範囲に関する基準」（基準）に示された判断基準に該当することもないことから、医薬品に該当しないと判断して差し支えないと考察した。ただし、当該申請におけるデータが、ホスファチジルイノシトールそのものに関するデータではないため、この点の扱いについては WG における議論が必要である。

上述のベータヒドロキシ酪酸、テアクリン、ホスファチジルイノシトールについては、cognitive, cognition enhancer（認知機能向上）、memory enhancement（記憶力向上）、Nootropics（脳機能改善）などのキーワードで検索した場合、いくつかの学術論文がヒットしたため、いわゆるスマートドラッグとの関連について、より慎重に調査した。その結果、現段階では、ベータヒドロキシ酪酸、テアクリン、ホスファチジルイノシトールが脳機能向上関連の薬理作用を持つものと科学的に証明されているとは見なせないことが分かった。現時点で特段に健康被害情報が報告されているわけではなく、また、平成 30 年 11 月 26 日薬生監麻発 1126 第 3 号、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「脳機能の向上等を標ぼうする医薬品等を個人輸入する場合の取扱いについて」において、医師の処方せん又は指示によらない個人の自己使用によって健康被害や乱用につながるおそれが高いものとして、「海外で販売されている医薬品や食品等に含有されている場合、当該製品の輸入に際し、数量に関わらず厚生労働省の確認を必要と

する成分」として挙げられているわけではないため、いわゆる「スマートドラッグ」と関連付けることなく、それぞれの化合物の毒性・安全性や医薬品・食品としての使用実績等を基に、食薬区分の判断を行うことで問題ないものと考えられた。

還元型グルタチオンについて新規に食薬区分判断の申請があった。還元型グルタチオンは、日本薬局方収載のグルタチオンと同一のものであり、グルタチオンは国内で医療用医薬品としての使用実態があり、既に専医リストに収載されている。従って、還元型グルタチオンも医薬品に該当すると判断すべきであり、専医リストにおけるグルタチオンの項の他名等に還元型グルタチオンを追記することが妥当と考察した。

この他に、専医リストに既収載のグルタチオン、1-デオキシノジリマイシン、タウリン、 γ -オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについて、食薬区分見直しに関する申請があった。グルタチオン、タウリン、 γ -オリザノール、S-アデノシル-L-メチオニンについては、日本あるいは海外にて医療用医薬品成分として使用実績があり、食薬区分の見直しを行うべき新たな知見が生じたわけではなかったため、いずれも専医リストに留め置くことが妥当と考察した。1-デオキシノジリマイシンについては、血糖降下作用、脂肪蓄積抑制作用が報告されており、これらは医薬品として規制する必要があるものと考えられるため、専医リストに留め置くことが妥当と考察した。

また、化学物質等として新規に食薬区分判断の申請があったもののうち、1 物質は ED 治療薬類似物質であるピリミデナフィルであった。ピリミデナフィルは、その構造からシルデナフィ

ル様の作用を期待して合成された物質と推測され、その構造から容易にPhosphodiesterase 5阻害活性を持つことが予測され、実際にシルデナフィルの約3.2倍のホスホジエステラーゼ5阻害活性があることが照会者より報告されていた。従って、本物質は、処方箋薬であるシルデナフィルに相当する成分であると考えられ、保健衛生上の観点から医薬品成分として規制を行う必要があるものと考察した。

これらの情報は、令和2年6月16日、同7月14日、同9月25日、同12月15日、令和3年3月5日に開催された食薬WGにおける基礎資料となった。また別に、イリスやロクジョウ等、担当部局からの問い合わせに、科学的見地から対応した。

また、ブタ歯髄細胞馴化培養液について食薬区分判断の照会があったが、申請者より提出されたマウスを用いた急性毒性試験、アレルギー物質検査、微生物試験、食品栄養分析のデータは、試験に供された試験液の分量とブタ歯髄細胞馴化培養液の最終製品の濃度の対比、あるいは、サプリメント等を製造する際の配合量との関係が不明であるため、当該製品の安全性・毒性を正しく評価することができなかった。その旨を申請者に伝え、不足するデータの提出と説明を求めることが妥当と考察された。

D. 結論

新規に「専ら医薬品」であるかどうか判断が求められた品目について、医薬食品局監視指導・麻薬対策課長が招集する「医薬品の成分本質に関するワーキンググループ」のための調査を遂行するとともに、既存の専ら医薬品リスト並びに、非医薬品リストの様々な項目について、同課の依頼に基づき検討を行った。

なお、本研究の成果は、厚生労働省において食薬区分の見直しを検討するための厚生労働行政上重要な基礎資料となるものであり、平成13年3月27日付医薬発第243号厚生労働省医薬局長通知で、「リストについては、科学的な検証に基づき定期的に見直しを行うこととし、概ね一年程度の期間毎に追加、訂正、削除等を行うこととする」とした、現行の「専ら医薬品として使用される成分本質（原材料）リスト」の見直し作業に貢献するものである。

E. 健康危機情報

特になし。

F. 研究発表等

論文発表等

- 1) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Usui A, Tomita N, Kanno H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H: Temperature-dependent formation of N-nitrosodimethylamine during the storage of ranitidine reagent powders and tablets., Chem. Pharm. Bull. 2020;68(10):1008-12.

学会発表等

- 1) 政田さやか, 内山奈穂子, 袴塚高志, 合田幸広: 食薬区分照会に係る申請様式の整備について. 第57回全国衛生化学技術協議会年会(2020.11.9, 誌上発表) 宮崎
- 2) Abe Y, Yamamoto E, Yoshida H, Masada S, Yokoo H, Tsuji G, Uchiyama N, Hakamatsuka T, Demizu Y, Izutsu KI, Goda Y, Okuda H:

Temperature-dependent formation of N-nitrosodimehtylamine (NDMA) during the storage of ranitidine reagent powders and tablets. AAPS 2020 PharmSci 360 (2020.10.26-11.5, online)